

Oponentský posudek dizertační práce

MUDr. Petry Seidler Štangové

Studium imunopatologických mechanismů autoimunitní uveitidy a definování nových terapeutických možností

Předložená dizertační práce MUDr. Petry Seidler Štangové je výsledkem jejího postgraduálního doktorského studia ve studijním programu – studijní obor: Farmakologie a toxikologie. Školitelem této doktorské práce byla Doc. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D. a paní profesorka Prof. MUDr. Jarmila Heissigerová Ph.D., MBA. jako konzultant. Disertace byla vypracována na Univerzitě Karlově v Praze, na Oční klinice 1. LF UK a VFN v Praze U Nemocnice 2.

Dizertační práce je v rozsahu 93 stran textu napsaném v českém jazyce. Obsahuje důkladný literární přehled, velmi jasný cíl, dále metody a výsledky vlastního výzkumu ve formě publikační činnosti od roku 2014 do roku 2018, diskuzi, závěr, seznam zkratk a literární odkazy. Přílohou této práce je pět publikací in extenso (4 v jazyce anglickém a jeden v českém). Ve čtyřech z nich je autorka této dizertační práce uvedena jako první autor a v páté práci jako spoluautor. Čtyři práce měly impact faktor.

Autoreferát dizertační práce je uveden na 20 stranách v souladu s řádem doktorského studia na Univerzitě Karlově.

Téma této dizertační práce a její cíl je velmi aktuální. Práce byla souhrnně zaměřena na získávání nových poznatků o mechanismech autoimunitní uveitidy a na testování nových způsobů léčby, které dosud nebyly u uveitid studovány nebo jejichž efekt je doposud sporný. Hlavní důraz byl kladen na úlohu mikroorganismů (včetně komensálních) v procesu uveitidy.

K dosažení cílů bylo využito myšího modelu EAU (experimentální autoimunitní uveitida) včetně modelu bezmikrobního a byly analyzovány vzorky nitroočních tekutin a séra pacientů s uveitidou. Vzhledem k tomu, že hlavním tématem této disertační práce bylo studium imunopatologických mechanismů autoimunitní uveitidy a definování nových terapeutických možností, autorka získala originální výsledky a tak přispěla k větší regulaci faktorů vyvolávajících autoimunitní uveitidu, a současně s tím ke snížení procenta výskytu slepoty vzniklé následkem uveitidy.

Cíle vytyčené v disertační práci byly splněny za rigorózních podmínek vědeckého experimentu i s použitím různých moderních molekulárních biologických metod. Velmi zajímavou částí této práce bylo zavedení stabilního a optimálního modelu EAU, na kterém budou i dále testovány uvedené terapeutické přístupy. Dále byly optimalizovány dávky interfotoreceptorového retinoid vázajícího proteinu (IRBP) a pertusového toxinu v procesu indukce EAU tak, aby jejich aplikace navodila dostatečně silnou zánětlivou aktivitu uveitidy.

K předložené disertační práci mám následující otázky.

Autorka uvedla, že získané výsledky by mohly iniciovat další výzkum v této oblasti a dospět tak k cílené regulaci faktorů vyvolávajících autoimunitní uveitidu a tím snížit procento slepoty vzniklé následkem uveitidy. A moje otázka zní:

1. Čeho by se mohlo dále docílit ve světle vašich výsledků, bude-li se ve vašich stopách pokračovat ve výzkumu i v budoucnu?
2. Jaké jsou MMF účinky u uveitidy? Mycophenolate mophetil (MMF) je silná imunomodulační látka, která inhibuje funkci T a B lymfocytů. Je úspěšně užíván v léčbě rekurentních neinfekčních uveitid u dospělých a dětí. MMF může být užit samostatně nebo v kombinaci s jinými imunomodulačními léčivy (biologickými nebo inhibitory calcineurinu) u mírných nebo vážných případů anterior, intermediate a posterior uveitid.

Může být také použit v léčbě pacientů s oční skleritidou a oční cicatricial pemphigoid. Jaká je relativní síla MMF, porovnáme-li ji s inhibitory calcineurinu jako je cyclosporin A nebo FK 506 v těchto podmínkách? Který z nich je dle vašeho mínění přijatelnější u oční vady cicatricial pemphigoid?

3. Vztah mezi uveitidou a antioxidanty, jejich perspektivy na tomto poli. Otázka je následující: Má MMF také antioxidační účinek, jenž by částečně vyjadřoval mechanismus užitečného efektu MMF u uveitidy? Kromě toho bych rád komentoval úlohu lokální nebo systemické aplikace antioxidačních látek ke zlepšení určitých typů uveitid a jestli antioxidanty mohou být používány také v součinnosti s léčivem jako je MMF nebo jinými imunosupresivy? Prosím o vyjádření.

Žádné formální připomínky k této disertační práci nemám.

Disertace obsahuje originální výsledky, které autorka publikovala jako původní práce v plném znění ve vědeckých časopisech s IF a které tedy prošly recenzním řízením. Práce řeší závažné téma, které má nejen teoretickou, ale i praktickou důležitost. Zaměření práce, výběr metod i interpretace výsledků jsou na velmi dobré odborné úrovni.

Závěrem mohu konstatovat, že předložená disertace splňuje požadavky doktorského studia ve studijním oboru Farmakologie a Toxikologie, tj. je uceleným vědeckým pojednáním se zajímavými a metodicky kvalitně získanými vlastními původními výsledky.

MUDr. Petra Seidler Štangová svou disertační prací prokázala, že má předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a proto doporučuji tuto práci k obhajobě a pak k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 26.5. Květen 2020.


Prof. Dr. Hassan Farghali, DrSc.

Farmakologický ústav 1. LF UK v Praze